

ACPA-pozitív és -negatív rheumatoid arthritis: két betegség, vagy ugyanazon kórkép két fenotípusa?

Szekanecz Zoltán dr.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Számos genetikai/genomikai, életmódi, klinikai, immunológiai és terápiás adat utal arra, hogy az ACPA-pozitív és -negatív RA sok tekintetben eltérő kórfarmák. A patogenezisében észlelt különbségek mellett a klinikai lefolyásban, prognózisban és terápiára adott válaszban észlelt különbségek, bár sok tekintetben további meg erősítésre szorulnak, a napi klinikai gyakorlat szempontjából is jelentősek lehetnek.

KULCSSZAVAK: rheumatoid arthritis, ACPA, szeropozitív, szeronegatív, prognózis

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) idült, autoimmun-gyulladásos patogenezisű betegség, mely korai felismerés, megfelelő kezelés és gondozás hiányában előbb-utóbb rokkantsághoz vezet. Emiatt különösen fontos olyan biomarkerek keresése, amelyek korán és specifikus módon igazolják a diagnózist [1, 2]. A betegség elindításában a genetikai tényezők, környezeti-életmódi faktorok és az ezek által indukált autoimmunitás, elsősorban az anti-citrullinált protein/peptid autoantitestek (ACPA) „Bermuda-háromszöge” vesz részt [1, 3–5]. A genetikai meghatározottság tekintetében kiemelt a HLA-DRB1 (*HLADRB1*) allélek (shared epitóp, SE) szerepe, emellett a *PTPN22* és *IL-23R* génekben kialakuló egy-nukleotid polimorfizmusok (SNP) mutatnak legszorosabb asszociációt a szuszceptibilitással [3, 6, 7]. A környezeti tényezők közül a dohányzás szerepe kiemelkedő, de emellett a túlzott kávéfogyasztás, az orális antikoncpciensek szedése és valószínűleg az elhízás is fokozza a RA rizikóját [6, 8–11]. Ezzel szemben a kis- vagy közepes mértékben alkoholt fogyasztók esetében mind a szeropozitív, mind a szeronegatív RA kialakulásának rizikója csökkent az alkoholt soha nem fogyasztókhoz képest [6, 10].

ACPA POSITIVE AND NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: TWO DISEASES OR TWO PHENOTYPES OF THE SAME CONDITION?

There have been numerous genetic/genomic, lifestyle-related, immunologic and therapeutic data suggesting that ACPA positive and negative rheumatoid arthritis (RA) may be two distinct disease phenotypes. Apart from differences seen in the pathogenesis of seropositive vs seronegative RA, these two phenotypes may exert different features with regards to clinical course, prognosis and responses to therapy. Some of these findings should be confirmed in future studies, however, the distinction between ACPA positive and negative RA may have important relevance for rheumatology practice.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis, ACPA, Seropositive, Seronegative, Prognosis

Az ACPA patogenetikai, diagnosztikai és prognosztikai jelentősége

Bár évtizedek óta tudjuk, hogy a RA autoimmun betegség, a betegségre nem specifikus rheumatoid faktor (RF) mellett nem rendelkezünk olyan, a RA-re jellemző autoantitesttel, mint amilyeneket a szisztémás autoimmun betegségek egész sorában azonosítottak. Az elmúlt évtized elején derült fény a citrullináció fontos *patogenetikai* jelentőségére. A citrullin az argininből poszt-transzlációs módosítással (deiminálással) keletkezik. Az arginin-citrullin átalakulást a peptidylarginin-deimináz (PAD) enzim katalizálja. A több arginint tartalmazó fehérjék hajlamosabbak a citrullinációra, de a citrullinált proteinek egészséges körülmények között a humán szövetekben alacsony expressziót mutatnak [2, 12–14]. A citrullináció egy részét fiziológias folyamat, mely az immunvédekezést, az apoptosist kíséri, de fokozott gyulladás, pl. synovitis esetén felgyorsult citrullináció figyelhető meg [2, 12, 13]. Konzervált mátrixfehérjék, így a fibrinogén, kollagén, vimentin citrullinálódnak leginkább [5, 11]. Közülük a fibrinogén az a természetes mátrixkomponens, mely in vivo citrullinálódik. A citrullinált epitópok elsősorban a gyulladt synovium extravasalis fibrin depozitumaiban, illetve extracelluláris fibrinogén aggregátumaiban halmozódnak fel [5, 15, 16].

Kategória	ACPA-pozitív	ACPA-negatív
Genetika	HLA-DR1, HLA-DR4 PTPN22, CTLA4	HLA-DR3, HLA-DR13, IRF5, VTCN1
Környezet	Dohányzás Kávé (excesszív) Antikoncpiens	Obesitas
Klinikai lefolyás	Progresszív	Kevésbé progresszív
Destrukció	Fokozott	Kevésbé destruktív
Methotrexat hatás	Jobb	gyengébb
TNF- α -gátló hatékonyság	Kissé gyengébb (?) Azonos (?)	Kissé jobb (?) Azonos (?)
B-sejt-gátló hatékonyság	Jobb	Gyengébb
Kimenetel	Rosszabb	Kedvezőbb

I. táblázat. Az ACPA-pozitív és -negatív rheumatoid arthritis összehasonlítása

Hill és mtsai [17] első klasszikus tanulmányában HLA-DR4-IE transzgenikus egerekben citrullinált fibrinogénnel (CF) arthritist sikerült kiváltani, ami a citrullinált fehérjék direkt patogén, arthritogén szerepére utal. Ugyancsak megfigyelték hogy, főleg dohányosokban a szájüregi Porphyromonas gingivalis baktérium által termelt alfa-enoláz is előszeretettel citrullinálódik [1, 2, 13, 18, 19].

A citrullin immunogénebb az argininnál, ezért ellene ACPA termelődik [20]. A citrullinált peptidok a HLA-DRB1-hez is erősebb affinitást mutatnak [20]. Mások mellett magunk is rámutattunk az ACPA-antitestek, ezen belül az anti-CCP, anti-citrullinált vimentin (CV), anti-citrullinált fibrinogen (CF) és anti-citrullinált enoláz peptid (CEP) patogenetikai jelentőségére [1, 2, 11, 18, 19, 21]. A citrullinált fehérjék a synoviumban is kimutathatók, ami magyarázza az ACPA jelentőségét a RA kialakulásában [1, 2, 12, 13, 16]. Másfelől viszont az autoimmunitás kialakulásának elsődleges helye valószínűleg nem az ízület, hanem a mucosalis immunrendszer egyéb részei, így a szájüreg, a tüdő és a bélcsatorna [18]. A dohányzás valószínűleg a szájüregben és a légutakban okoz fokozott citrullinációt, ami magyarázza, hogy a dohányzás hajlamosíthat RA kialakulására [18, 22]. Valóban kimutatták, hogy a dohányzás a tüdőben fokozza a PAD-expressziót és broncho-alveolaris lavage sejtekben a citrullinációt [22]. Hazai szerzők a RA-ben szintén gyakoribb tüdőrákban is fokozott PAD-expressziót és citrullinációt észleltek, viszont ACPA-termelést tüdőrákban nem sikerült kimutatni [23]. A dohányzás és ACPA-termelés kapcsolatát korábbi, főleg skandináv tanulmányok [8, 10] mellett a közelmúltban magyar betegekben magunk is alátámasztottuk [9].

Schett és mtsai [24, 25] legújabban arra találtak bizonyítékot, hogy közvetlen kapcsolat is lehet az ACPA-mediált autoimmunitás és az ízületi (csont-)

destrukció között. Vagyis nemcsak a gyulladás okozhat erosiót, hanem az anti-CV-antitestek valószínűleg direkt módon is képesek az osteoclastogenesis és a csontresorptio stimulálására.

Az is fontos, hogy az ACPA-termelés – és ezáltal az autoimmunitás – megelőzi a klinikai tünetek megjelenését, és már a pre-RA időszakban kimutatható. A preklinikai szakban és korai RA-ban epitóp-kiterjedés (spreading) figyelhető meg, azaz a citrullináció és ACPA-termelés elindulása után egyre több epitóp ellen termelődik antitest, ami az autoimmunitás fokozódásához, és a betegség eszkalálódásához vezet [26, 27].

Az ACPA nemcsak patogenetikai jelentőségű. Mivel igen specifikus és szenzitív marker, és mint láttuk, már évekkal a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutatható a vérben, az egyik legbiztosabb *diagnosztikus* paraméter is [1, 2, 5, 28–31]. Erre utal az is, hogy az ACPA-kimutató bekerült a RA 2010-ben publikált új klasszifikációs kritériumrendszerébe [32].

Emellett az ACPA-pozitivitás és az abszolút ACPA-szérumszint *prognosztikai* tényező is: az ACPA-pozitív betegek erozivitása fokozott, és a betegségük kimenetele rosszabb (*I. táblázat*) [1, 5, 33]. Az ACPA a 10 éves radiológiai progresszió egyik legjobb prediktora [33], és egyéb klinikai markerekkel együtt képalkotók hiányában is előrejelzi a gyors radiológiai progressziójú betegeket [34]. Kezdetben nem differenciált polyarthritiben (NDP) szenvedőkben ACPA-pozitivitás esetén a RA-be történő átmenet esélye jelentősen megnő [1, 6, 35]. Egy vizsgálatban 192 RA-es nő vérmintáit vizsgálták, melyeket 4 hónappal–17 évvel a betegség kezdete előtt vettek le és tároltak. Összesen 18-féle ACPA-reaktivitást vizsgáltak. Mindegyik ACPA jelenléte fokozta a RA kialakulásának rizikóját (OR 4,7–11,7). Ami az ACPA megjelenési idejét jelenti, a betegség kezdete előtt

5 éven belül megjelenő ACPA esetében volt legmagasabb a RA kialakulásának rizikója [35].

Az ACPA-pozitivitás, illetve -negativitás változhat, fluktuálhat. Mint azt egy közelmúltban több száz korai gyulladásos arthritises populáción végzett követéses vizsgálat igazolta, a kezdetben ACPA-pozitív betegek 8%-a két év elteltével negatívvá vált. (A RF fluktuáció ennél gyakoribb, 28% volt, ami alátámasztja azt a korábbi megfigyelést, hogy az ACPA-koncentráció stabilabb.) Az ACPA stabilitása, illetve fluktuációja nem mutatott összefüggést a klinikai aktivitási markerekkel, viszont az tartósan ACPA-pozitív (fluktuációt nem mutató) betegekben az erosiók kialakulásának esélye csaknem négyszer magasabb volt [36].

ACPA-szeropozitivitás és -szeronegativitás: a rheumatoid arthritis Janus-arcai

A fentiek alapján logikusnak tűnik, hogy az ACPA-pozitív és -negatív RA sok tekintetben eltérhet egymástól. Korábban a szeropozitivitás és szeronegativitás fogalmát döntően a RF-ral hozták kapcsolatba. Most egy kicsit menjünk a dolgok mélyére, és tekintsük át ugyanezt a felosztást az ACPA vonatkozásában is.

Genetika

Az öröklődés mind az ACPA-pozitív, mind a szeronegatív RA kialakulásában szerepet játszik [37]. A SE hordozás döntően az ACPA-pozitív RA kialakulásának esélyét fokozza [3, 38–42]. Mindezt magyar betegekben is sikerült igazolni [42]. A HLA-DRB1 allélek közül az ACPA-termelés leginkább a HLA-DRB1*04 (HLA-DR4) allélekkel, ezen belül a HLA-DRB1*0401, *0404, *0405 és *0408 variánsokkal mutat összefüggést [39, 42–44]. Gyengébb asszociáció van a HLA-DR1 (DRB1*0101 és *0102), valamint a HLA-DR10 (DRB1*1001) genotípusok és az ACPA között [39, 43–46]. Mint láttuk, a citrullinált epitópokat tartalmazó peptidek nagyobb affinitással kötődnek a HLA-DRB1 allélekhez, mint az ugyanazon a helyen arginint hordozó peptidek [20]. Mint azt magunk és mások is kimutatták, összefüggés van a HLA-DRB1 és az ACPA abszolút szérumkoncentrációja között is [42, 47, 48]. Összességében a SE hordozó ACPA-pozitív személyekben legmagasabb a RA kialakulásának rizikója [35].

Az ismert SE-k (HLA-DR1 és HLA-DR4) mellett az utóbbi időben fény derült arra is, hogy a HLA-DRB1*13 (HLA-DR13) és DRB1*15 (HLA-DR15) is asszociáltak RA-szel. Magunk is rámutattunk arra, hogy a HLA-DR13- és -DR15-pozitivitás összefügghet az ACPA mennyiségével [42]. A közelmúltban *Laki* és *mtsai* szerint [47] szoros összefüggést mutatott a HLA-DR15 és mind az ACPA-pozitivitás, mind a termelt ACPA mennyisége között. Ami az ACPA-negatív RA-t illeti, régóta ismert, hogy a HLA-DR3 (DRB1*03) hordozás hajlamosíthat szeronegatív betegségre [1, 3, 4, 45, 46, 49]. Svéd és holland

kutatók azonban a közelmúltban azt is igazolták, hogy a HLA-DR13 is az ACPA-negatív RA-szel mutat összefüggést [49, 50].

Az egyéb, fent említett, non-HLA locusok közül a *PTPN22* (1858T), *CTLA4* (rs3087243), *IL1B* (-511), *ILRN* (VNTR) polimorfizmusok az ACPA-pozitív, az *IRF5* (többféle SNP) a szeronegatív, míg a *STAT4* (rs7574865) génpolimorfizmus mindkét típusú RA-szel összefüggést mutatott [6, 7, 40, 51–57]. Az *IL1B*-gén -511 polimorfizmusa például 4,6-szeres rizikót jelent ACPA-pozitív RA kialakulására a szeronegatív formához képest [55]. Újabban a T-sejt-dependens immunfolyamatok negatív regulátorként ismert *VTCN1* régióban írtak le olyan SNP-eket, melyek az ACPA-negatív RA-szel mutattak asszociációt (*l. táblázat*) [58].

A fenti SNP elemzéseken kívül az elmúlt időben már kiterjedtebb genom-asszociációs vizsgálatokban (GWAS) is elemezték a kétféle RA közti genomikai különbségeket [40]. Egy tanulmányban több mint 1,7 millió SNP összefüggéseit vizsgálták 1147 ACPA-pozitív és 774 szeronegatív RA betegben. Számos, a HLA régióban található SNP és a szerológiai státusz között összefüggést találtak. Érdekes módon a HLA régión kívül egyetlen locuson levő SNP sem mutatott szignifikáns asszociációt az ACPA-státusszal, aminek hátterében részben a szeronegatív betegek relatíve alacsony száma állhatott [40].

Környezeti-életmódi tényezők

Elsősorban skandináv vizsgálatokban a dohányzás, az excesszív koffeinfogyasztás, valamint a tartósabb szoptatás egyértelműen az ACPA-pozitív RA kialakulásához köthető. Ezzel szemben az elhízás a szeronegatív betegség iránti fogékonysággal mutató összefüggést [1, 6, 10, 59]. Az orális antikonciptensek használata esetén ellentmondó adatok születtek. Korábbi dán vizsgálatok arra utaltak, hogy a fogamzásgátlók szedése általában fokozza az ACPA-pozitív RA rizikóját [10, 60], de egy újabb svéd felmérésben a 7 évnél hosszabb ideig szedett antikonciptens csökkentette a RA iránti fogékonyságot [59]. Általánosságban a mérsékelt össz-alkoholfogyasztás is kismértékben csökkentette a rizikót, de ezen belül különbségek lehetnek az egyes ital-típusok között; például számos adat utal a vörösbor és a benne levő resveratrol protektív jellegére [6, 9, 10].

Immunológiai mechanizmusok

Többek között a sejt-es immunválasz tekintetében is különbségek vannak az ACPA-pozitív és -negatív RA között. A szeropozitív betegekben kimutatták, hogy citrullin-specifikus T- és B-sejt-es immunválasz folyik és az arthritis elindításában és fenntartásában citrullin-specifikus antitestek vesznek részt [52, 61]. ACPA-pozitív betegek synoviális membránjában a T-sejt-klonalitás specifikus restrikcióját észlelték, mely szeronegatív betegekre nem volt jellemző. Az adatok a T-sejtek alapvető szerepére utalnak ACPA-pozitív

betegségben [61]. Emellett ACPA-pozitív státus esetén a citrullinált antigének által aktivált basophilek és hízósejtek is részt vesznek a gyulladás fenntartásában, míg szeronegatív betegségtípusra ezek a mechanizmusok nem jellemzőek (*l. táblázat*) [52, 62].

Az ACPA-szeropozitivitás és a terápia hatékonysága

Az ACPA-státusnak szerepe lehet a gyógyszeres kezelés hatékonyságában is. A methotrexat (MTX) ACPA-pozitív, nem differenciált polyarthritises (NDP) betegekben lelassította a progressziót és az átalakulást definitív, destruktív RA-ben. Ugyanezt a hatást szeronegativitás esetén nem tudták igazolni (*l. táblázat*) [52, 63].

A biológikumok közül a TNF- α -gátlók esetében is felvetődött, hogy ACPA-pozitivitás, illetve -negativitás esetén eltérően hatnának a betegség progressziójára [1]. A TNF- α -gátlók a legtöbb vizsgálatban szeronegatív betegekben hatottak jobban (ez nem jelenti azt hogy szeropozitív betegekben ne lennének hatékonyak!), bár az egyes vizsgálatokban észlelhetők ellentmondások. A brit regiszterben 521 infliximabbal vagy etanercepttel kezelt RA beteg adatai alapján végzett felmérés során 6 hónapos TNF- α -gátló kezelés hatására az ACPA-negatív betegekben a DAS28 2,9-del, míg ACPA-pozitívokban csak 2,4-del csökkent [64, 65]. Egy 225 fős, etanercepttel kezelt betegpopulációban az igen magas ACPA szérumkoncentrációjú (>1600 U/ml) betegekben a hatás elmaradásának esélye (OR) 4,6-szeres volt az ACPA-negatív betegekhez képest [66]. Hazánkban Kiss és mtsai [67] 38, ebből 25 szeropozitív és 13 szeronegatív RA betegen nem találtak szignifikáns különbséget a TNF- α -gátlókra adott válasz tekintetében a kétféle RA-csoport között. Mindenesetre a TNF- α -gátlók kismértékben csökkentik az ACPA-koncentrációt, főleg a biológiai terápiára reagáló betegekben, ami ismerve az ACPA patogén szerepét, részben magyarázhatja az anti-TNF szerek klinikai hatékonyságát [68].

Az egyéb biológikumok vonatkozásában, az ACPA-státus és a terápiás válasz összefüggését talán a B-sejt-gátló rituximab esetében sikerült a legmarkánsabban igazolni. Ez logikus is, hiszen az ACPA-antitesteket elsősorban a plazmasejtek termelik. TNF-gátlóra refrakter betegekben alkalmazott rituximab az ACPA-pozitivitás a terápiás válasz egyik legjobb biomarkerének bizonyult (*l. táblázat*) [52, 69, 70]. A RTX több vizsgálatban, így saját tanulmányunkban is, csökkentette az ACPA szinteket, és a klinikai relapszus összefüggést mutat az ACPA-koncentráció emelkedésével [71–75]. Egy közelmúltban végzett metaanalízisben 1416 RTX-bal kezelt RA beteg adatait elemezve kiderült, hogy a TNF-gátló utáni, alap ACPA-pozitivitás esetén a rituximab hatékonysága nagyobb, mint szeronegativitás esetén [70]. Mindezek alapján tehát, bár az adatok helyenként

nem konzekvensek, az ACPA szeropozitív és különösen az igen magas ACPA-szérumkoncentrációjú betegekben inkább a B-sejt-gátlástól várható siker [64, 66, 70–72, 76].

Összefoglalva, a bemutatott és más adatok arra utalnak, hogy az ACPA-pozitív és -negatív RA sok tekintetben (patogenezis, klinikai lefolyás, prognózis, kezelésre adott válasz) eltér egymástól. Az adatok további gyűjtése döntheti el, hogy egy kórkép két fenotípusa, vagy két különálló klinikai entitásnak tekinthető.

Köszönetnyilvánítás

A munka az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.

Irodalom

- [1] Szodoray, P., Szabó, Z., Kapitány, A., Gyetvai, A., Lakos, G., Szántó, S., et al.: Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009.
- [2] Szekanecz, Z., Soós, L., Szabó, Z., Fekete, A., Kapitány, A., Végyvári, A., et al.: Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, 34, 1, 26–31.
- [3] Klareskog, L., Padyukov, L., Lorentzen, J., Alfredsson, L.: Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2, 8, 425–433.
- [4] Klareskog, L., Widhe, M., Hermansson, M., Ronnelid, J.: Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20, 3, 300–305.
- [5] Soós, L., Lakos, G., Kapitány, A., Fekete, A., Gyetvai, Á., Gergely, P. jr., Pazár, B., Szabó, Z., Váncsa, A., Poór, Gy., Szekanecz, Z.: A citrullinált fehérje elleni antitestek (ACPA) patogenetikai, diagnosztikus és prognosztikai jelentősége. *Immunol Szemle* 2009, 1–2, 4–12.
- [6] Scott, I. C., Steer, S., Lewis, C. M., Cope, A. P.: Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology: linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012, 25, 4, 447–468.
- [7] Kurko, J., Besenyei, T., Laki, J., Glant, T. T., Mikecz, K., Szekanecz, Z.: Genetics of rheumatoid arthritis – A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013, 45, 170–179.
- [8] Klareskog, L., Padyukov, L., Alfredsson, L.: Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 1, 49–54.

- [9] Besenyei, T., Gyetvai, A., Szabó, Z., Fekete, A., Kapitány, A., Szodoray, P., et al.: Associations of HLA-shared epitope, anti-citrullinated peptide antibodies and lifestyle-related factors in Hungarian patients with rheumatoid arthritis: data from the first Central-Eastern European cohort. *Joint Bone Spine* 2011, 78, 6, 652–653.
- [10] Pedersen, M., Jacobsen, S., Garred, P., Madsen, H. O., Klarlund, M., Svejgaard, A., et al.: Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 5, 1446–1453.
- [11] Szodoray, P., Szabó, Z., Kapitány, A., Gyetvai, A., Lakos, G., Szántó, S., et al.: Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010, 9, 3, 140–143.
- [12] Schellekens, G. A., Visser, H., de Jong, B. A., van den Hoogen, F. H., Hazes, J. M., Breedveld, F. C., et al.: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000, 43, 1, 155–163.
- [13] Klareskog, L., Ronnelid, J., Lundberg, K., Padyukov, L., Alfredsson, L.: Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 2008, 26, 651–675.
- [14] Soós, L. L. G., Kapitány, A., Fekete, A., Gyetvai, Á., Gergely, P. jr., Pazár, B., Szabó Z., Váncsa, A., Poór, Gy., Szekanecz, Z.: A citrullinált fehérje elleni antitestek (ACPA) patogenetikai, diagnosztikus és prognosztikai jelentősége. *Immunol Szemle* 2009, 1–2, 4–12.
- [15] De Rycke, L., Nicholas, A. P., Cantaert, T., Kruithof, E., Echols, J. D., Vandekerckhove, B., et al.: Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 8, 2323–2330.
- [16] Hill, J. A., Al-Bishri, J., Gladman, D. D., Cairns, E., Bell, D. A.: Serum autoantibodies that bind citrullinated fibrinogen are frequently found in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006, 33, 11, 2115–2119.
- [17] Hill, J. A., Bell, D. A., Brintnell, W., Yue, D., Wehrli, B., Jevnikar, A. M., et al.: Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J Exp Med* 2008, 205, 4, 967–979.
- [18] Lundberg, K., Wegner, N., Yucel-Lindberg, T., Venables, P. J.: Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 12, 727–730.
- [19] Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B. A., Wegner, N., Wait, R., Charles, P., et al.: Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 10, 3009–3019.
- [20] Hill, J. A., Southwood, S., Sette, A., Jevnikar, A. M., Bell, D. A., Cairns, E.: Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003, 171, 2, 538–541.
- [21] Vander Cruyssen, B., Peene, I., Cantaert, T., Hoffman, I. E., De Rycke, L., Veys, E. M., et al.: Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmun Rev* 2005, 4, 7, 468–474.
- [22] Makrygiannakis, D., Hermansson, M., Ulfgren, A. K., Nicholas, A. P., Zendman, A. J., Eklund, A., et al.: Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 10, 1488–1492.
- [23] Baka, Z., Barta, P., Losonczy, G., Krenacs, T., Papay, J., Szarka, E., et al.: Specific expression of PAD4 and citrullinated proteins in lung cancer is not associated with anti-CCP antibody production. *Int Immunol* 2011, 23, 6, 405–414.
- [24] Harre, U., Georgess, D., Bang, H., Bozec, A., Axmann, R., Ossipova, E., et al.: Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012, 122, 5, 1791–1802.
- [25] Schett, G., Gravalles, E.: Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2012, 8, 11, 656–664.
- [26] van der Woude, D., Rantapaa-Dahlqvist, S., Ioan-Facsinay, A., Onnekink, C., Schwarte, C. M., Verpoort, K. N., et al.: Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 8, 1554–1561.
- [27] Willemze, A., Bohringer, S., Knevel, R., Levarht, E. W., Stoeken-Rijsbergen, G., Houwing-Duistermaat, J. J., et al.: The ACPA recognition profile and subgrouping of ACPA-positive RA patients. *Ann Rheum Dis* 2012, 71, 2, 268–274.
- [28] Vander Cruyssen, B., Cantaert, T., Nogueira, L., Clavel, C., De Rycke, L., Dendoven, A., et al.: Diagnostic value of anti-human citrullinated fibrinogen ELISA and comparison with four other anti-citrullinated protein assays. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, 4, R122.
- [29] Lakos, G., Soós, L., Fekete, A., Szabó, Z., Zeher, M., Horváth, I. F., et al.: Anti-cyclic citrullinated peptide antibody isotypes in rheumatoid arthritis: association with disease duration, rheumatoid factor production and the presence of shared epitope. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26, 2, 253–260.
- [30] Soós, L., Szekanecz, Z., Szabó, Z., Fekete, A., Zeher, M., Horváth, I. F., et al.: Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007, 34, 8, 1658–1663.
- [31] Pruijn, G. J., Wiik, A., van Venrooij, W. J.: The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010, 12, 1, 203.
- [32] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., 3rd, et al.: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 9, 1580–1588.
- [33] Courvoisier, N., Dougados, M., Cantagrel, A., Goupille, P., Meyer, O., Sibilia, J., et al.: Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2008, 10, 5, R106.

- [34] Vastesaeger, N., Xu, S., Aletaha, D., St Clair, E. W., Smolen, J. S.: A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, 9, 1114–1121.
- [35] Arkema, E. V., Goldstein, B. L., Robinson, W., Sokolove, J., Wagner, C. A., Malspeis, S., et al.: Anti-citrullinated peptide autoantibodies, human leukocyte antigen shared epitope and risk of future rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther* 2013, 15, 5, R159.
- [36] Barra, L., Bykerk, V., Pope, J. E., Haraoui, B. P., Hitchon, C. A., Thorne, J. C., et al.: Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol* 2013, 40, 8, 1259–1267.
- [37] van der Woude, D., Houwing-Duistermaat, J. J., Toes, R. E., Huizinga, T. W., Thomson, W., Worthington, J., et al.: Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 4, 916–923.
- [38] van Gaalen, F. A., van Aken, J., Huizinga, T. W., Schreuder, G. M., Breedveld, F. C., Zanelli, E., et al.: Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 7, 2113–2121.
- [39] van der Helm-van Mil, A. H., Verpoort, K. N., le Cessie, S., Huizinga, T. W., de Vries, R. R., Toes, R. E.: The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 2, 425–432.
- [40] Padyukov, L., Seielstad, M., Ong, R. T., Ding, B., Ronnelid, J., Seddighzadeh, M., et al.: A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010, 70, 2, 259–265.
- [41] Padyukov, L., Silva, C., Stolt, P., Alfredsson, L., Klareskog, L.: A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 10, 3085–3092.
- [42] Kapitány, A., Szabó, Z., Lakos, G., Aleksza, M., Végvári, A., Soós, L., et al.: Associations between serum anti-CCP antibody, rheumatoid factor levels and HLA-DR4 expression in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J* 2008, 10, 1, 32–36.
- [43] Snir, O., Widhe, M., von Spee, C., Lindberg, J., Padyukov, L., Lundberg, K., et al.: Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 5, 736–743.
- [44] Chun-Lai, T., Padyukov, L., Dhaliwal, J. S., Lundstrom, E., Yahya, A., Muhamad, N. A., et al.: Shared epitope alleles remain a risk factor for anti-citrullinated proteins antibody (ACPA)-positive rheumatoid arthritis in three Asian ethnic groups. *PLoS ONE* 2011, 6, e21069.
- [45] Stahl, E. A., Raychaudhuri, S., Remmers, E. F., Xie, G., Eyre, S., Thomson, B. P., et al.: Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 2010, 42, 6, 508–514.
- [46] Doha, N. A., Toes, R. E.: Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? *Nat Rev Rheumatol* 2011, 7, 4, 202–203.
- [47] Laki, J., Lundstrom, E., Snir, O., Ronnelid, J., Ganji, I., Catrina, A. I., et al.: Very high levels of anti-citrullinated protein antibodies are associated with HLA-DRB1*15 non-shared epitope allele in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012, 64, 7, 2078–2084.
- [48] Engelmann, R., Eggert, M., Neeck, G., Mueller-Hilke, B.: The impact of HLA-DRB alleles on the subclass titres of antibodies against citrullinated peptides. *Rheumatology (Oxford)* 2010, 49, 10, 1862–1866.
- [49] Lundstrom, E., Kallberg, H., Smolnikova, M., Ding, B., Ronnelid, J., Alfredsson, L., et al.: Opposing effects of HLA-DRB1*13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 4, 924–930.
- [50] van der Woude, D., Lie, B. A., Lundstrom, E., Balsa, A., Feitsma, A. L., Houwing-Duistermaat, J. J., et al.: Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheum* 2010, 62, 5, 1236–1245.
- [51] Dieguez-Gonzalez, R., Calaza, M., Perez-Pampin, E., de la Serna, A. R., Fernandez-Gutierrez, B., Castaneda, S., et al.: Association of interferon regulatory factor 5 haplotypes, similar to that found in systemic lupus erythematosus, in a large subgroup of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 5, 1264–1274.
- [52] Doha, N. A., Toes, R. E.: Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? *Nat Rev Rheumatol* 2011, 7, 4, 202–203.
- [53] Doha, N. A., Kurreeman, F. A., Marques, R. B., Stoecken-Rijsbergen, G., Verduijn, W., Huizinga, T. W., et al.: Confirmation of STAT4, IL2/IL21, and CTLA4 polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 5, 1255–1260.
- [54] Feitsma, A. L., Toes, R. E., Begovich, A. B., Chokkalingam, A. P., de Vries, R. R., Huizinga, T. W., et al.: Risk of progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: the effect of the PTPN22 1858T-allele in anti-citrullinated peptide antibody positive patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46, 7, 1092–1095.
- [55] Allam, I., Djidjik, R., Ouikhlef, N., Louahchi, S., Raaf, N., Behaz, N., et al.: Interleukin-1 and the interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms study in patients with rheumatoid arthritis. *Pathol Biol (Paris)* 2013, 61, 6, 264–268.
- [56] Goeb, V., Dieude, P., Daveau, R., Thomas-L'otellier, M., Jouen, F., Hau, F., et al.: Contribution of PTPN22 1858T, TNFR11 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47, 8, 1208–1212.
- [57] Wang, C., Kokkonen, H., Sandling, J. K., Johansson, M., Seddighzadeh, M., Padyukov, L., et al.: Preferential association of interferon regulatory factor 5 gene variants with seronegative rheumatoid arthritis in

- 2 Swedish case-control studies. *J Rheumatol* 2011, 38, 10, 2130–2132.
- [58] Daha, N. A., Lie, B. A., Trouw, L. A., Stoeken, G., Schonkeren, J. J., Ding, B., et al.: Novel genetic association of the VTCN1 region with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012, 71, 4, 567–571.
- [59] Berglin, E., Kokkonen, H., Einarsdottir, E., Agren, A., Rantapaa Dahlqvist, S.: Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010, 39, 6, 454–460.
- [60] Pedersen, M., Jacobsen, S., Klarlund, M., Pedersen, B. V., Wiik, A., Wohlfahrt, J., et al.: Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, 4, R133.
- [61] Cantaert, T., Brouard, S., Thurlings, R. M., Pallier, A., Salinas, G. F., Braud, C., et al.: Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 7, 1944–1956.
- [62] Suurmond, J., Schuerwegh, A. J., Toes, R. E.: Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a functional role for mast cells and basophils? *Ann Rheum Dis* 2012, 70, Suppl 1, i55–58.
- [63] van Dongen, H., van Aken, J., Lard, L. R., Visser, K., Roodman, H. K., Hulsmans, H. M., et al.: Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 5, 1424–1432.
- [64] Isaacs, J. D., Ferraccioli, G.: The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 1, 4–7.
- [65] Potter, C., Hyrich, K. L., Tracey, A., Lunt, M., Plant, D., Symmons, D. P., et al.: Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 1, 69–74.
- [66] Drynda, S., Gloetzer, M., Polter, J.: Prediction of therapy response in anti-TNFα treated RA patients based on the identification of biomarkers. *Arthritis Rheum* 2008, 58, Suppl 9, S211.
- [67] Kiss, C., Pálkás, M., Donáth, J., Juhász, P., Poór, Gy.: A szeronegatív és szeropozitív rheumatoid arthritis. hasonló terápiás válasz TNF-inhibitorra. *Magy Reumatol* 2012, 53, 154.
- [68] Bos, W. H., Bartelds, G. M., Wolbink, G. J., de Koning, M. H., van de Stadt, R. J., van Schaardenburg, D., et al.: Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008, 35, 10, 1972–1977.
- [69] Sellam, J., Hendel-Chavez, H., Rouanet, S., Abbed, K., Combe, B., Le Loet, X., et al.: B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 4, 933–938.
- [70] Isaacs, J. D., Cohen, S. B., Emery, P., Tak, P. P., Wang, J., Lei, G., et al.: Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012, 72, 3, 329–336.
- [71] Váncsa, A., Szabó, Z., Szamosi, S., Bodnár, N., Végh, E., Gergely, L., Szűcs, G., Szántó, S., Szekanecz, Z.: Long-term effects of rituximab on B-cell counts and autoantibody production in rheumatoid arthritis: use of high-sensitivity flow-cytometry for more sensitive assessment of B-cell depletion. *J Rheumatol* 2013, 40, 565–571.
- [72] Boumans, M. J., Tak, P. P.: Rituximab treatment in rheumatoid arthritis: how does it work? *Arthritis Res Ther* 2009, 11, 6, 134.
- [73] Thurlings, R. M., Teng, O., Vos, K., Gerlag, D. M., Aarden, L., Stapel, S. O., et al.: Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009, 69, 2, 409–412.
- [74] Thurlings, R. M., Vos, K., Wijnbrandts, C. A., Zwinderman, A. H., Gerlag, D. M., Tak, P. P.: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 7, 917–925.
- [75] Cambridge, G., Stohl, W., Leandro, M. J., Migone, T. S., Hilbert, D. M., Edwards, J. C.: Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 3, 723–732.
- [76] Chatzidionysiou, K., Lie, E., Nasonov, E., Lukina, G., Hetland, M. L., Tarp, U., et al.: Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 9, 1575–1580.

Levezés: Szekanecz Zoltán dr., Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, 4012 Debrecen, Pf. 104., e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu